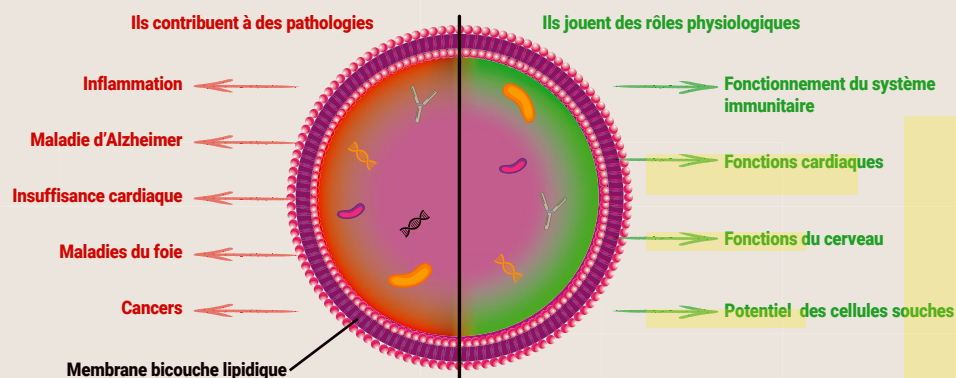


LES MULTIPLES MODES D'ACTIONS DES EXOSOMES



Les exosomes contiennent des protéines, des lipides et des acides nucléiques. Ils servent, d'une part, de voie d'élimination de ces constituants, d'autre part, de vecteur de communication entre les cellules, car leurs constituants sont capables de modifier la physiologie des cellules qui les reçoivent. Ainsi, ils sont impliqués dans divers processus tant physiologiques, comme le système immunitaire, que pathologiques, comme dans les cancers.

reste à ce jour unique. « Chaque patient est un cas particulier », rappelle Radia Tamarat, experte en radiopathologie à l'IRSN. C'est ce qui explique que les experts de l'IRSN sont régulièrement sollicités par l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) pour venir en soutien des médecins dans le cadre de la prise en charge de patients surirradiés.

LES EXOSOMES SONT TRÈS PROMETTEURS

Mais cette stratégie thérapeutique à base de cellules souches a ses limites, notamment si un accident de grande ampleur avec de nombreuses victimes sévèrement exposées survenait comme dans le cas d'un acte terroriste, par exemple. Leur utilisation est en effet soumise à plusieurs contraintes : les CSM ne peuvent pas être produites à grande échelle ; le donneur doit être un parent proche afin d'éviter un rejet ; le délai d'obtention des cellules, lié à leur mise en culture, est de plus de dix jours ; leur qualité est affectée par l'âge du donneur ou ses maladies. « On ne peut traiter qu'un petit nombre de patients de la sorte. Il fallait trouver une autre solution, raconte Radia Tamarat. Lors d'un congrès au Mexique en 2010, j'entends un post-doctorant singapourien présenter ses travaux sur les exosomes, des vésicules issues de CSM. Je travaillais depuis ma thèse sur un autre type de vésicules extracellulaires. J'ai pressenti que ces exosomes pouvaient être une solution pour soigner les brûlures radiologiques. » Un voyage à Singapour à la rencontre de l'équipe de Sai Kiang Lim (Institute of Medical Biology) achève de la convaincre quand elle découvre que les chercheurs les avaient utilisés pour soigner des brûlures cutanées.

À l'époque, les exosomes commençaient à être utilisés en médecine régénérative. Ces vésicules que l'on retrouve dans les fluides biologiques comme l'urine ou le sang ont longtemps été considérées comme des déchets cellulaires permettant d'éliminer les protéines et les molécules indésirables (voir infographie). En fait, elles font bien plus (2). Sécrétées par la plupart des cellules saines, elles jouent un rôle clé dans la communication entre les cellules ou encore dans le système immunitaire. A contrario, lorsque les exosomes sont sécrétés par des cellules malades, ils participent et amplifient les pathologies, comme la propagation du cancer par le développement de métastases. Ils se révèlent néanmoins utiles dans ce cas pour diagnostiquer ces mêmes maladies en tant que biomarqueurs.

Des études récentes ont d'ailleurs montré que l'effet thérapeutique des CSM serait majoritairement lié à la sécrétion de ces vésicules extracellulaires, exosomes en tête. En outre, ceux-ci sont également faciles à manipuler car leur membrane est rigide et ils présentent l'avantage de résister à la congélation. Ainsi, ils pourraient être facilement transportés et stockés pour être utilisés sur le terrain ou en situation d'urgence en cas d'un grand nombre de victimes. De plus, contrairement aux CSM, du fait de leur compatibilité, les exosomes pourraient être injectés à de multiples patients.

« En 2013, j'ai pu lancer nos premières études précliniques pour traiter des lésions cutanées avec des exosomes issus de CSM, en collaboration avec Sai Kiang Lim, qui produisait les vésicules (4), poursuit la biologiste. Sur un modèle de brûlure radiologique du membre

inférieur de différentes lignées de souris, nous avons montré que les exosomes sont une alternative aux cellules souches pour la réparation de lésions cutanées radio-induites : ils permettent une revascularisation du tissu irradié et sa cicatrisation par le recrutement de cellules inflammatoires. » Cela ouvre la perspective d'une application clinique à très grande échelle pour ces brûlures radiologiques.

Mais la route est encore longue avant un transfert clinique. Il reste à faire la démonstration préclinique de l'innocuité des exosomes et à préciser leur efficacité thérapeutique par des études précliniques sur des cochons. En parallèle, subsiste un défi de taille : la standardisation du processus de culture de CSM et de production d'exosomes pour assurer une production de grade clinique à grande échelle. « Aujourd'hui, seule l'équipe de Sai Kiang Lim est capable d'en produire en quantité importante mais pas dans les conditions réglementaires françaises, précise la chercheuse. Pour assurer cette production nationale pour le traitement des brûlures radiologiques, nous sommes engagés dans un projet financé par l'Agence nationale de la recherche baptisé Exocet (2017-2021), en collaboration avec l'Inserm et le CTSA. » Malgré ces défis, l'avenir des exosomes est assurément prometteur.

UN ESPOIR POUR LE SYNDROME GASTRO-INTESTINAL

En cas d'accident à grande échelle provoquant un syndrome gastro-intestinal, l'IRSN a bon espoir de proposer une thérapie innovante efficace à base d'exosomes issus de CSM. Les études précliniques sont encourageantes.

« En collaboration avec une équipe américaine financée par les Instituts américains de la santé (National Institutes of Health ou NIH), nous avons évalué le bénéfice des exosomes sur des souris soumises à une irradiation du corps entier à des doses létales de 10 Gy (3), explique Radia Tamarat. Résultat : les exosomes augmentent le temps de survie des animaux, les dommages de la muqueuse intestinale sont réduits, la réparation et la régénération de l'épithélium de l'intestin grêle, le tissu à son interface avec l'organisme, est stimulé, tout comme la vascularisation. » Reste à montrer que la technique est applicable à l'humain.

*Le gray (Gy) mesure la dose absorbée, c'est-à-dire la quantité d'énergie cédée par les particules radioactives à la matière exposée, par unité de masse. 1 gray correspond à 1 joule cédé par kilogramme de matière.

RÉFÉRENCES

- > (1) R. Tamarat, M. Benderitter, The Medical Follow-up of the Radiological Accident: Epinal 2006, *Radiation Research*, 2019.
- > (2) S. Flamant, R. Tamarat, Extracellular and vascular injury: New insights for radiation exposure, *Radiation Research*, 2016.
- > (3) A. Accarie et al., Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells mitigate intestinal toxicity in a mouse model of acute radiation syndrome, *Stem Cell Research & Therapy*, 2020.
- > (4) C. Loinard et al., HuMSC-EV induce monocyte/macrophage mobilization to orchestrate neovascularization in wound healing process following radiation injury, *Scientific report* (en cours de soumission).